BEITRÄGE ZUR KENNTNIS
DES
CINCHOTOXINS UND CHINOTOXINS.

VON DER
K. TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZU MÜNCHEN
ZUR
ERLANGUNG DER WÜRDE EINES DOKTORS DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN
(DOKTOR-INGENIEURS)
GENEHMIGTE
DISSERTATION.

VORGELEGT VON

GEORG SCHWAB
AUS MÜNCHEN.

REFERENT:
PROF. DR. ANDREAS LIPP.

KORREFERENT:
PROF. DR. WILHELM MUTHMANN.

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 27. MÄRZ 1905.

GRAPHISCHE KUNSTANSTALT JOS. C. HUBER
DIESSEN (BAYERN).

BEITRÄGE ZUR KENNTNIS
DES
CINCHOTOXINS UND CHINOTOXINS.

VON DER
K. TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZU MÜNCHEN
ZUR
ERLANGUNG DER WÜRDE EINES DOKTORS DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN
(DOKTOR-INGENIEURS)
GENEHMIGTE
DISSERTATION.

AGAD BIBLIOTEKA KIEL

VORGELEGT VON
GEORG SCHWAB
AUS MÜNCHEN.

REFERENT:
PROF. DR. ANDREAS LIPP.

KORREFERENT:
PROF. DR. WILHELM MUTHMANN.

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 27. MÄRZ 1905.

GRAPHISCHE KUNSTANSTALT JOS. C. HUBER
DIESSEN (BAYERN).

Meinen lieben Eltern

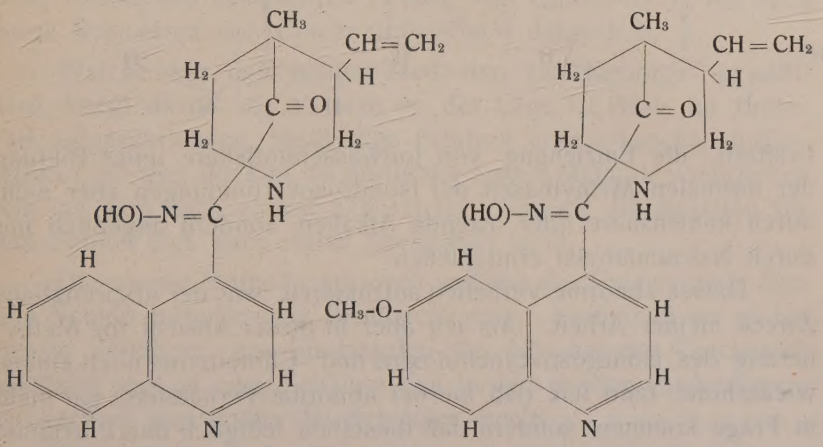
in Dankbarkeit

gewidmet.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der k. technischen Hochschule zu München ausgeführt. Ich gestatte mir meinem hochverehrten Lehrer Herrn Privatdozenten Dr. Georg Rohde, auf dessen Anregung diese Arbeit begonnen wurde, für seine äußerst wertvollen Ratschläge, womit er mir in liebenswürdigster Weise an die Hand ging, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Ebenso bitte ich den Vorstand des Laboratoriums Herrn Professor Dr. Gustav Schultz für das liebenswürdige Entgegenkommen und sein teilnehmendes Interesse auch an dieser Stelle meinen besten Dank entgegennehmen zu wollen.

Unterwirft man die Umwandlungs-Produkte des Cinchonins und Chinins, welche W. v. Miller und Rohde[1]) bezw. E. Fussenegger[2]) als Cinchotoxin und Chinotoxin beschrieben haben, im Verhältnis gleicher Moleküle der Einwirkung von Natriumäthylat und Amylnitrit, so entstehen Monoisonitrosoverbindungen, denen unter Berücksichtigung der Konstitution, welche W. v. Miller und Rohde für das Cinchotoxin und Chinotoxin abgeleitet haben[3]), die Formeln:



zuerteilt werden müssen.

Die genannten Verbindungen sind von J. Brunner und E. Fussenegger dargestellt und untersucht worden[4]) und zeigen die Eigentümlichkeit, daß sie aus ihren Lösungen in Säuren auf Zusatz

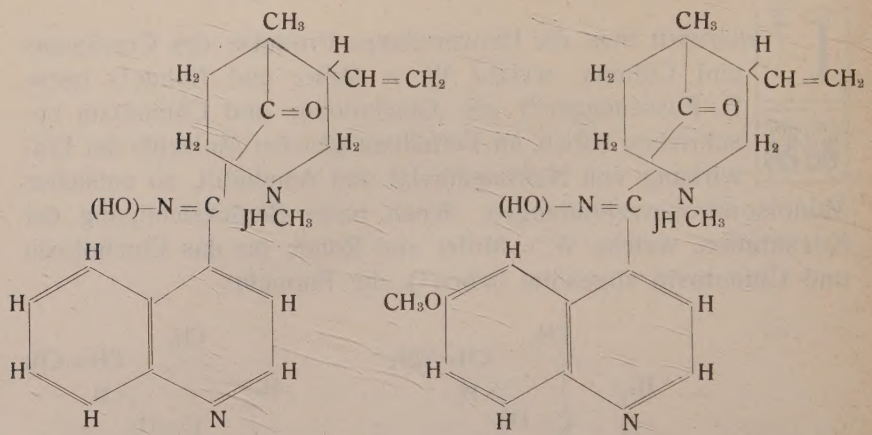
[1]) W. v. Miller und Rohde, Ber. 27, 1279 (1894) und 28, 1056 u. ff.

[2]) E. Fussenegger, Inaug.-Diss., München 1900, pag. 7 und ff., sowie Ber. 33, 3227 (1900).

[3]) W. v. Miller und Rohde, Ber. 28, 1056 u. ff.

[4]) J. Brunner, Inaug.-Diss., München 1900, pag. 38 u. ff., sowie Ber. 33, 3221 und E. Fussenegger, Inaug.-Diss. pag. 20, sowie Ber. 33, 3234.

eines mäßigen Ueberschusses von essigsaurem Natron als basische Salze gefällt werden. Besonders abnorme Verhältnisse bieten aber die Isonitrosoverbindungen nach den Untersuchungen von J. Brunner und E. Fussenegger [1]) bei der Methylierung dar. Sie sollen nämlich hierbei Verbindungen geben, welche zwar die empirische Zusammensetzung von jodwasserstoffsauren Salzen der Form:



besitzen, die Entziehung von Jodwasserstoffsäure unter Bildung der normalen Methylbasen der Isonitrosoverbindungen aber nicht durch kohlensaure oder ätzende Alkalien, sondern angeblich nur durch Natriumäthylat ermöglichen.

Dieses abnorme Verhalten aufzuklären, war der ursprüngliche Zweck meiner Arbeit. Als ich aber in dieser Absicht die Methylierung des Isonitroso-Cinchotoxins und -Chinotoxins noch einmal wiederholte, fand ich, daß hierbei abnorme Verhältnisse gar nicht in Frage kommen, sondern daß dieselben lediglich durch Irrtümer vorgetäuscht waren. Demgemäß besteht meine im Folgenden niedergelegte Arbeit im Wesentlichen in der Darlegung des wahren Verlaufes der Methylierung des Isonitroso-Cinchotoxins und Chinotoxins. Außerdem habe ich die Isonitrosoverbindungen des Methylcinchonins und des Methylchinins in meine Untersuchungen einbezogen, da die Kenntnis dieser Verbindungen für die Klarstellung der in Betracht kommenden Verhältnisse notwendig war.

---

[1]) J. Brunner, Inaug.-Diss. pag. 48 u. ff., sowie Ber. 33, 3225 und E. Fussenegger, Inaug.-Diss. pag. 23 und Ber. 33, 3236.

I.

Darstellung von Isonitroso-Cinchotoxin.

Das für die Darstellung von Isonitroso-Cinchotoxin notwendige Cinchotoxin habe ich sowohl durch 36stündiges Kochen einer verdünnten essigsauren Lösung von Cinchonin[1]), als auch durch Schmelzen von Cinchoninbisulfat[2]) dargestellt.

Welche von den beiden Methoden zweckmäßiger gewählt wird, hängt davon ab, ob man in der Lage ist, das im ersten Fall vorgeschriebene 36stündige Erhitzen ununterbrochen fortzusetzen. Ist dies der Fall, so dürfte die erstere Methode vorzuziehen sein, da man nach einmal angesetztem Versuch die Reaktion bis zum Schluß sich ganz selbst überlassen kann.

Die zweite Methode erfordert weniger Zeit, beansprucht aber zum Schluß fortwährende Beaufsichtigung. Vorteilhaft ist es bei diesem Verfahren, das Eindampfen der Lösung des Cinchoninbisulfates statt in einer Schale gleich in dem Kolben vorzunehmen, in welchem man später die Schmelze macht.

Das auf die eine oder andere Art dargestellte Cinchotoxin habe ich nach der Beschreibung von J. Brunner[3]) mit Natriumäthylat und Amylnitrit in die Isonitrosoverbindung umgewandelt.

Da ich nicht unter Eiskühlung arbeitete, so konnte ich nach der Zugabe von Amylnitrit eine ziemlich starke Erwärmung beobachten. Das Reaktionsgemisch ließ ich meist nur ca. 12 Stunden stehen. Hierauf goß ich die Reaktionsflüssigkeit in das 6-fache

---

[1]) W. v. Miller und Rohde, Ber. 27, 1187 (1894).
[2]) Pasteur, Jahresber. f. Chemie 6, pag. 472 u. ff. (1853).
[3]) Brunner, Inaug.-Diss. pag. 37, sowie Ber. 33, 3221.

Volumen Wasser und gab die berechnete Menge Salzsäure und eine Lösung von Natriumacetat im Ueberschuß zu. Nach kurzer Zeit schon begann die Abscheidung des Isonitroso-Cinchotoxin-Monochlorhydrats, in Form von gelbstichigen zu Drusen vereinigten Nädelchen. Einmal erhielt ich bei Aufarbeitung eines ölig gebliebenen Cinchotoxins aus Rückständen dieses Salz nach langem Stehen auch in himbeerartigen, radialgestreiften Wärzchen bis zum Durchmesser von 10 mm. Beim Liegen an der Luft verwitterten dieselben etwas.

Um aus dem salzsauren Salz die freie Isonitrosobase zu erhalten, arbeitete ich anfänglich nach den Angaben von J. Brunner[1]), welcher empfohlen hatte, die Zersetzung des Chlorhydrates durch Natriumäthylat, statt in Alkohol, in Petroläther vorzunehmen. Da aber das so dargestellte Produkt immer etwas salzsaures Salz enthielt, weil sich bei Anwendung von Petroläther die Base in klebriger, ein Zusammenballen veranlassender Form ausscheidet, so kehrte ich wieder zu der ursprünglichen, zuerst von W. v. Miller und Rohde angewandten Methode zurück, indem ich das Salz in absolutem Alkohol suspendierte und unter Umschütteln eine möglichst konzentrierte, alkoholische Lösung der berechneten Menge von Natriumäthylat hinzufließen ließ.

Den in Alkohol suspendierten Teil der freigemachten Base zog ich zur Entfernung des beigemischten Natriumchlorids wiederholt mit Wasser aus und erhielt so eine Ausbeute von ca. 75%.

Den in Alkohol gelösten Teil habe ich bei langsamem Verdunsten in krystallisierter Form, bei raschem Verdunsten als Syrup, erhalten. Da er weniger rein ist, als der zuerst erhaltene Anteil, so habe ich ihn noch einmal in das basisch-salzsaure Salz verwandelt und aus diesem in der vorbeschriebenen Weise wieder frei gemacht. Die Gesamtausbeute konnte so noch etwas gesteigert werden.

---

[1]) J. Brunner, Inaug.-Diss. pag. 43, sowie Ber. 33, 3224.

Anlagerung von Jodmethyl an Isonitroso-Cinchotoxin.

Die Anlagerung geschah nach den Angaben von J. Brunner[1]), indem äquimolekulare Mengen von Isonitroso-Cinchotoxin und Jodmethyl in Chloroformlösung zusammengegeben wurden.

Je nach der Menge des als Verdünnungsmittel angewandten Chloroforms erwärmt sich die Flüssigkeit mehr oder weniger fühlbar und beginnt nach 20—30 Minuten sich zu trüben. Es erfolgt dann rasch Abscheidung eines bräunlichen, der Chloroformlösung aufschwimmenden Oeles, welches bei Anwendung der zwei- bis vierfachen Menge Chloroform vom Gewicht des angewandten Isonitrosocinchotoxins gewöhnlich innerhalb drei bis sechs Stunden zu einer festen Masse erstarrt war. War die Menge des angewandten Chloroforms größer, so erfolgte das Festwerden langsamer, zuweilen erst innerhalb zwei bis drei Tagen.

Das zerriebene, auf einem Tonteller getrocknete Reaktionsprodukt bildet ein gelblich-graues, chloroformhaltiges Pulver von unscharfem Schmelzpunkt. Löst man es in siedendem Methylalkohol, so krystallisieren beim Erkalten Wärzchen heraus, welche je nach der Schnelligkeit des Erhitzens zwischen 228°—235° unter Zersetzung und Schwarzfärbung schmelzen.

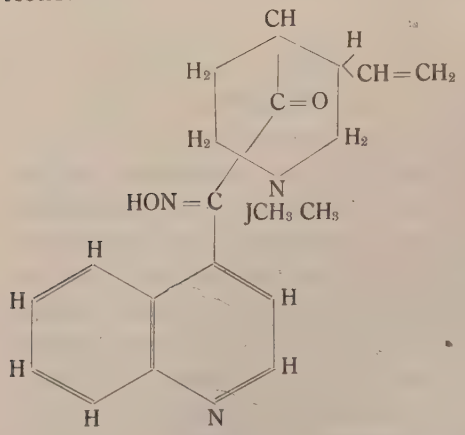
In dieser Substanz liegt zweifellos das von J. Brunner[2]) erhaltene abnorme Anlagerungsprodukt vom Schmelzpunkt 235° vor; denn die Substanz erwies sich vollkommen resistent gegen kohlensaure und ätzende Alkalien. Als ich aber versuchte diesem Produkt nach den Angaben mittelst Natriumäthylat Jodwasserstoff zu entziehen, um dasselbe auf diese Weise in Isonitrosomethylcinchotoxin überzuführen, ergab sich, daß dasselbe auch von reichlich überschüssigem Natriumäthylat lediglich in sein Natriumsalz übergeführt und beim Einleiten von Kohlendioxyd in die in Wasser gegossene alkalische Lösung vollständig unverändert wieder ausgefällt wird.

Dieses Verhalten, zusammen mit der Tatsache, daß die Menge der aus Methylalkohol auskrystallisierten Substanz vom Schmelzpunkt 228°—235° nur einen Teil des gelösten Rohproduktes bildete, erweckte in mir den Gedanken, daß dasselbe das durch

---

[1]) J. Brunner, Inaug.-Diss. pag. 48, sowie Ber. 33, 3225.
[2]) J. Brunner, Inaug.-Diss. pag. 49, sowie Ber. 33, 3225.

weitergehende Methylierung entstandene Jodmethylat von der Konstitution:



sei, und in der Tat ergab die Analyse, daß dem Produkt nicht die von Brunner angenommene Zusammensetzung $C_{20}\ H_{24}\ N_3\ O_2\ J$ zukommt, sondern die Formel $C_{21}\ H_{26}\ N_3\ O_2\ J$:

Analyse:

0,1451 g lieferten 0,0708 g Silberjodid; 0,0986 g gaben bei 717 mm und 28° 8,7 ccm Stickstoff.

0,2364 g gaben 0,1267 g Wasser und 0,4540 g Kohlensäure.

Berechnet für $C_{21}\ H_{26}\ N_3\ O_2\ J$:	Gefunden:
J=26,51 %	26,36 %
N= 8,77 %	9,11 %
C=52,61 %	52,38 %
H= 5,43 %	6,01 %

Da nun bei der Methylierung auf je ein Molekül entsprechende Menge Jodmethyl zur Anwendung kam, so ergibt sich aus der Bildung des Jodmethylats, daß eine äquivalente Menge Isonitrosobase nicht methyliert worden ist. Neben dem Jodmethylat und dem zu erwartenden regulären Anlagerungsprodukt muß also noch Isonitrosobase in der Form von basisch-jodwasserstoffsaurem Salz vorhanden sein.

Im Folgenden werde ich nachweisen, daß die Methylierung tatsächlich in dieser Weise verläuft. Da es aber für diesen Zweck notwendig ist, die in Betracht kommenden Verbindungen in reinem Zustande zu kennen, so schicke ich zunächst eine Beschreibung der Darstellung und Eigenschaften derselben voraus. Außerdem habe ich hierbei Gelegenheit genommen, auf die Darstellung einiger Vorprodukte einzugehen, deren Herstellungsweise ich verbessern konnte.

Monojodhydrat des Isonitroso-Cinchotoxins.

Dasselbe kann nach Analogie des basischsalzsauren Salzes erhalten werden.

Isonitrosocinchotoxin wurde in der entsprechenden Menge 20% Jodwasserstoffsäure gelöst und die Lösung mit Natriumacetat im geringen Ueberschuß versetzt. Das Monojodhydrat fällt hiebei teils als ein bräunliches Oel aus, welches innerhalb einiger Tage in einer aus Wärzchen bestehenden Krystallmasse erstarrt, teils krystallisiert es direkt aus der Lösung. Es ist löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, unlöslich in Benzol, Aether, Chloroform. Im Schmelzröhrchen erhitzt, schmilzt es bei 85°, erstarrt dann wieder und schmilzt nun erst bei 210° unter Zersetzung.

Eine Jod- und eine Stickstoff-Bestimmung ergaben folgende Resultate:

0,1142 g Substanz lieferten 0,0590 g Silberjodid. 0,1054 g Substanz lieferten 9,7 ccm Stickstoff bei 721 mm und 30°

Berechnet für $C_{19}H_{22}N_3O_2J$:	Gefunden:
J=28,16%	27,93%
N= 9,31%	9,45%

Darstellung
des
Isonitroso-Methyl-Cinchotoxins.

Zu diesem Produkt gelangt man ausgehend vom Methylcinchonin von Claus und Müller[1]), das seinerseits aus dem Jodmethylat des Cinchonins[2]) gewonnen wird.

Darstellung des Jodmethylcinchonins.

Dieses Salz stellte ich anfangs dar, indem ich Cinchonin in Methylalkohol suspendierte, etwas mehr als die berechnete Menge Jodmethyl zugab und das Ganze einige Stunden in einer Druckflasche auf die Temperatur des siedenden Wasserbades erhitzte.

Da jedoch unter diesen Bedingungen starke Schmierenbildung stattfindet und viel Cinchonin unverändert bleibt, weil

---

[1]) Claus und Müller, Ber. 13, 2290 (1880).

[2]) Stahlschmidt, Annalen d. Chemie 90, 219 (1854).

sich bei beginnender Reaktion Krusten von Jodmethylcinchonin bilden, welche das darunterliegende Cinchonin vor der Einwirkung von Jodmethyl schützen, so änderte ich in der Folge die Darstellung dahin ab, daß ich die Reaktion in einem Rundkolben mit Rückflußkühler bei einer 45° nicht übersteigenden Temperatur vornahm und zur Verhütung der Krustenbildung eine Rührvorrichtung anwandte.

Schon nach etwa $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden konnte ich den Beginn der Reaktion bemerken. Der Alkohol färbte sich etwas gelblich, das fein pulverisierte Cinchonin verwandelte sich allmählich in einen voluminösen Körper, und es trat Krustenbildung ein, der durch öfteres Rühren entgegengewirkt wurde.

Nach ungefähr zwei Tagen war die Anlagerung beendet. Man erkennt dies daran, daß sich eine Probe des Reaktionsproduktes beim Erhitzen mit Wasser vollständig löst.

Das von der alkoholischen Mutterlauge abgesaugte Jodmethylcinchonin krystallisierte ich unter Zusatz von Tierkohle aus kochendem Wasser um, wobei es in schönen vollständig weißen, glänzenden Blättchen erhalten werden kann. Die wässerige Mutterlauge engte ich successive auf dem Wasserbad ein; auch hier erhielt ich fast bis zuletzt ein völlig reines Produkt.

Die alkoholische Mutterlauge vom Rohprodukt enthielt noch ziemlich beträchtliche Mengen des Jodmethylates. Um dasselbe zu erhalten, destillierte ich den Alkohol im Vacuum bis auf einen kleinen Teil ab und krystallisierte den Rückstand, wie beschrieben, unter Zusatz von Tierkohle aus Wasser um. Die Gesamtausbeute betrug bis zu 93 %.

Bei Prüfung des Schmelzpunktes fand ich, daß derselbe je nach der Schnelligkeit des Erhitzens zwischen 250°—280° schwankt. Das Schmelzen erfolgt unter Zersetzung und Schwarzfärbung der Substanz.

Darstellung von Methylcinchonin.

Um dieses zuerst von Claus und Müller[1]) dargestellte, mit dem durch Methylierung von Cinchotoxin entstehenden Methylcinchotoxin identische[2]) Produkt zu erhalten, kochte ich Jod-

[1]) Claus und Müller, Ber. 13, 2290.

[2]) Die Identität von Methylcinchonin u. Methylcinchotoxin ist nachgewiesen worden. Vergleiche W. v. Miller & Rohde, Ber. 27, 1280; 28, 1066 und 33, 3221.

methylcinchonin ca. 2 Tage mit überschüssiger Natronlauge unter Durchleiten eines kräftigen Dampfstromes. Diese Reaktion wird zweckmäßig in einer Blechflasche vorgenommen, weil Glasgefäße unter der andauernden Einwirkung von kochender Natronlauge springen.

Das so gewonnene Methylcinchonin ist ein bräunliches Oel, welches beim Impfen oder beim Reiben mit einem Glasstab zu einer gewöhnlich etwas rötlich gefärbten, krystallinischen Masse erstarrt. Um es umzukrystallisieren, wendet man am besten Aether oder Acetessigester an, aus denen es in hervorragend schönen, weingelben, glasglänzenden Krystallen gewonnen werden kann, die in Uebereinstimmung mit den Angaben von Claus bei 74° bis 75° schmelzen. Am Licht färben sich nicht ganz reine Präparate rötlich.

Erwähnen möchte ich auch, daß es mir gelang durch mehrwöchentliches Stehenlassen einer Lösung von Methylcinchonin in der berechneten Menge von conc. Salzsäure ein krystallisiertes salzsaures Salz des Methylcinchonins zu erhalten, während Claus angibt, daß die Salze des Methylcinchonins nicht krystallisieren.

Einführung der Isonitrosogruppe in das Methylcinchonin.

Diese Reaktion führte ich analog wie beim Cinchotoxin aus, indem ich Methylcinchonin in absolut alkoholischer Lösung der Einwirkung der berechneten Menge vom Natriumäthylat und Amylnitrit unterwarf. Auch hier konnte ich nach Zugabe von Amylnitrit eine starke Erwärmung beobachten. Da ein Versuch, in derselben Weise wie bei dem Cinchotoxin das Monochlorhydrat zu erhalten, ein negatives Resultat ergab, so goß ich die Reaktionsflüssigkeit in die 6-fache Menge Wasser und leitete Kohlensäure ein. Nach längerer Zeit fiel unter diesen Umständen die Base als ein harziges Produkt aus, welches sich bei lang fortgesetztem Einleiten von Kohlensäure wieder löste, indem sich vermutlich ein kohlensaures Salz bildete. Blieb die Lösung längere Zeit stehen, oder wurde Luft durch dieselbe geleitet, so kam die Base wieder zur Abscheidung, jetzt in krystallinischem Zustande. Eine Umwandlung der harzigen Modification der Base in krystallinische Form erfolgte auch, wenn die Base mehrere Wochen sich selbst überlassen

blieb. An größeren Stücken ließ sich dieser allmähliche Uebergang sehr schön verfolgen.

Die auf einem Tonteller und im Exsiccator getrocknete Base krystallisierte ich aus Essigester um. Da ich sie jedoch auf diese Weise nicht genügend rein erhalten konnte, so versuchte ich dies auf dem Umwege über Salze zu bewerkstelligen.

In sehr einfacher Weise errreicht man die Reinigung der Base über das einfach salzsaure Salz.

Man löst die mittelst Kohlendioxyd gefällte Base in soviel Salzsäure von 20% als zur Bildung des doppelt salzsauren Salzes nötig ist und gibt hierzu die zur Abspaltung der Hälfte der angewandten Salzsäure erforderliche Menge Natriumacetat in concentrierter Lösung. Hiebei fällt ein rötlichbraunes Oel aus, welches im Laufe von etwa einer Woche zu einer aus Warzen sich zusammensetzenden Masse erstarrt. Dieses Produkt ist das basisch-salzsaure Salz der Isonitroso-Methylbase. Dasselbe löst sich sehr leicht in Alkohol, jedoch schwer in Chloroform, Aether und Essigester.

Sehr schön krystallisiert erhält man es, wenn man eine alkoholische Lösung mit Chloroform bis zur Trübung versetzt. Es scheidet sich dann in glasglänzenden, zu Drusen vereinigten Krystallen aus, welche Krystallchloroform enthalten. Erhitzt man das Salz für sich, so gelingt es nicht, das Chloroform ohne Zersetzungserscheinungen auszutreiben. Dagegen kann man das Salz ohne Zersetzung chloroformfrei erhalten, wenn man es in fein gepulvertem Zustand einige Zeit mit Essigester kocht. Man gewinnt es so als ein feinkörniges, weißes Pulver, welches gegen 230° schmilzt, unter Zersetzung und Schwarzfärbung.

Die Analyse ergab folgende Resultate:

I. 0,5346 g lieferten 0,2041 g Silberchlorid
0,1724 g lieferten 18,1 ccm Stickstoff bei 19° und 720 mm
0,2638 g lieferten 0,6215 g Kohlendioxyd u. 0,1516 g Wasser

II. 0,6456 g lieferten 0,2495 g Silberchlorid
0,1227 g lieferten 13,2 ccm Stickstoff bei 718 mm und 19°
0,1728 g lieferten 0,4070 g Kohlendioxyd und 0,1040 g Wasser

Berechnet für $C_{20}\ H_{24}\ N_3\ O_2\ Cl$:	Gefunden: I	II
Cl = 9,48%	9,44%	9,55%
N = 11,22%	11,42%	11,66%
C = 64,34%	64,25%	64,23%
H = 6,42%	6,45%	6,75%

Die Abscheidung der Methylbase aus dem Monochlorhydrat geschah analog wie beim Isonitroso-Cinchotoxin. Ich suspendierte das Monochlorhydrat in absolutem Alkohol und gab unter Schütteln die berechnete Menge Natriumäthylat zu. Den suspendierten Teil, welcher aus einem Gemisch von Methylbase und Natriumchlorid besteht, kochte ich mit Essigester aus, wobei die Methylbase in Lösung geht. Aus der Lösung scheidet sich beim Erkalten die Base in glasglänzenden, farblosen Prismen ab.

Den in der alkoholischen Mutterlauge verbliebenen Anteil (vergl. oben) erhielt ich durch Verdunsten des Alkohols und darauffolgendes Umkrystallisieren aus Essigester.

Das Isonitroso-Methylcinchonin = Isonitroso-Methylcinchotoxin ist leicht löslich in Methyl- und Aethylalkohol, Aceton, Chloroform, Essigester und Benzol, unlöslich bezw. schwer löslich in Wasser, Aether und Ligroin. Der Schmelzpunkt liegt bei $158^0 - 159^0$.

Die Analyse führte zu folgenden Ergebnissen:

I. 0,2292 g Substanz gaben 27,7 ccm Stickstoff bei 700 mm und 22^0
0,1883 g Substanz gaben 0,4904 g Kohlendioxyd und 0,1248 g Wasser

II. 0,1356 g Substanz gaben 16,2 ccm Stickstoff bei 719 mm und 22^0
0,2692 g Substanz gaben 0,7034 g Kohlendioxyd und 0,1709 g Wasser

Berechnet für $C_{20}\ H_{23}\ N_3\ O_2$:	Gefunden:	
	I	II
N = 12,46%	12,59%	12,79%
C = 71,21%	71,00%	71,27%
H = 6,82%	7,41%	7,11%

In gleicher Weise wie das Monochlorhydrat läßt sich das Monobromhydrat des Isonitrosomethylcinchonins erhalten.

Von größerem Interesse war jedoch das

Monojodhydrat,

da dasselbe identisch sein muß, mit dem bei der Anlagerung von Jodmethyl an Isonitrosocinchotoxin primär gebildeten Additionsprodukt.

Die Darstellung des Monojodhydrates konnte ebenfalls wie die des Chlorhydrates bewerkstelligt werden. Ich löste die Rohbase in 20 % Jodwasserstoffsäure und gab etwas mehr als die nötige Menge Natriumacetat zu, wobei das Jodhydrat als ein dunkles Oel ausgeschieden wurde, welches im Verlauf einer Woche zu einer aus Warzen bestehenden Krystallmasse erstarrte. Es kann wie das Monochlorhydrat aus Alkohol-Chloroform umkrystallisiert werden und wird so in farblosen Krystallen gewonnen, welche ebenfalls Krystallchloroform enthalten. Kocht man es in fein gepulvertem Zustande mit Essigester, so verliert es das Chloroform und bildet ein weißes, krystallinisches Pulver, welches unter Schwarzfärbung und Zersetzung unscharf bei 180° schmilzt. In Wasser, Alkohol und Aceton ist es schon in der Kälte leichtlöslich, in Essigester und Chloroform dagegen schwer. Durch kohlensaure und ätzende Alkalien wird es unter Abscheidung von Jodwasserstoff und Bildung des Natriumsalzes in vollkommen normaler Weise zerlegt.

I. 0,2770 g Substanz lieferten 0,1390 g Silberjodid
0,0920 g Substanz lieferten bei 720 mm und 17° 7,85 ccm Stickstoff
0,1060 g Substanz lieferten 0,0554 g Wasser und 0,1986 g Kohlendioxyd
II. 0,2124 g Substanz lieferten 0,1065 g Silberjodid

Berechnet für $C_{20}\ H_{24}\ N_3\ O_2\ J$:	Gefunden:	
	I	II
J = 27,29 %	27,11 %	27,09 %
N = 9,03 %	9,36 %	
C = 51,60 %	51,10 %	
H = 5,16 %	5,86 %	

Von anderen Salzen des Isonitrosomethylcinchonins konnte ich nur noch ein Pikrat krystallisiert erhalten. Man gewinnt dasselbe in Form kleiner gelber Tafeln. Der Schmelzpunkt eines nicht ganz reinen Produktes wurde zu 201° gefunden[1]). Es wird dargestellt, indem man Isonitrosomethylcinchonin in einer alkoholischen Lösung von Prikrinsäure in der Wärme auflöst und die Lösung erkalten lässt.

[1]) Wegen Mangel an Material konnte die Reindarstellung nicht bis zur Schmelzpunktkonstanz durchgeführt werden.

Isonitroso-Methylcinchonin-Jodmethylat.

Dieses schon von J. Brunner erhaltene Produkt[1]) wurde von mir dargestellt, indem ich Isonitrosomethylcinchonin in der doppelten Menge Chloroform löste und der Lösung die berechnete Menge Jodmethylat zufügte. Schon nach ungefähr 3 Minuten langem Stehen begann die Abscheidung eines festen Körpers, dessen Menge sich unter bedeutender Wärmeentwicklung im Verlauf weniger Minuten so vermehrte, daß eine braune, breiartige Masse entstand, welche nach ungefähr 10 Minuten vollständig erstarrt war. Durch Schütteln konnte die Reaktion noch mehr beschleunigt werden. Die Ausbeute entsprach der Menge der angewandten Agentien.

In dem erhaltenen Produkt liegt das Jodmethylat des Isonitroso-Methylcinchonins vor. Durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol habe ich es in prismatischen Krystallen erhalten, welche anfangs etwas rötlich waren, beim Liegen an der Luft grau-weiß wurden und dabei einen porzellanartigen Glanz annahmen.

Es ist leicht löslich in Methyl- und Aethylalkohol, dagegen schwerlöslich bezw. unlöslich in Aether, Aceton und Petroläther. Der Schmelzpunkt wurde von mir im Mittel zu 228°—229°, bei raschem Erhitzen bis zu 235° gefunden. Das Schmelzen erfolgt unter Zersetzung und Schwarzfärbung.

In einer alkoholischen Lösung von Natriumäthylat löst sich das Jodmethylat unter Salzbildung mit gelber Farbe auf und wird auch bei Einwirkung von überschüssigem Natriumäthylat nicht zersetzt.

Die Resultate der Analyse waren folgende:

0,5196 g Substanz gaben 0,2542 g Silberjodid

0,1385 g Substanz gaben 11,7 ccm Stickstoff bei 711 mm und 22°

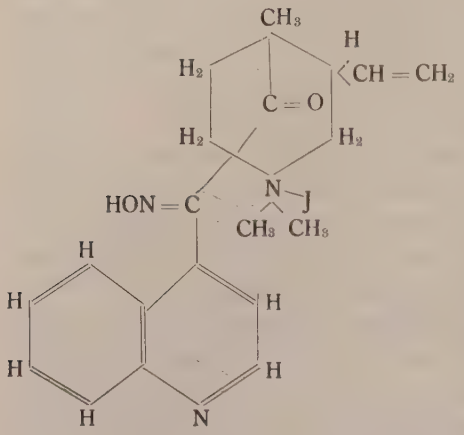
0,1430 g Substanz gaben 0,2751 g Kohlendioxyd und 0,0770 g Wasser.

Berechnet für C_{21} H_{26} N_3 O_2 J:	Gefunden:
J = 26,51 %	26,45 %
N = 8,77 %	8,94 %
C = 52,61 %	52,47 %
H = 5,43 %	6,03 %

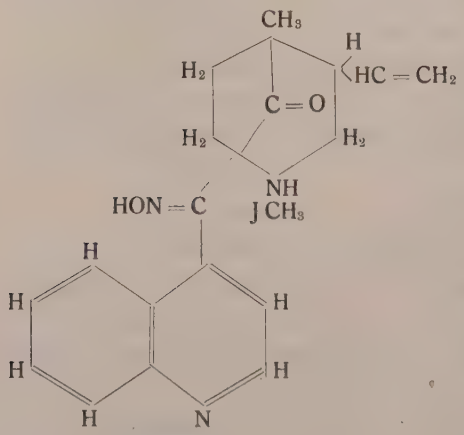
[1]) J. Brunner, Inaug.-Diss. pag. 54, sowie Ber. 33, 3226.

Untersuchung des bei der Methylierung des Isonitrosocinchotoxins erhaltenen Reaktionsproduktes.

Wie oben dargelegt wurde, muß in dem Reaktionsprodukt, welches bei der Methylierung von Isonitrosocinchotoxin mit der einem Molekül entsprechenden Menge Jodmethyl entsteht, neben dem zwischen 228°—235° schmelzenden Jodmethylat von der Konstitution:



noch unmethyliert gebliebenes Isonitrosocinchotoxin in der Form von basisch-jodwasserstoffsaurem Salz vorhanden sein. Außerdem ist die Anwesenheit des normalen Additionsproduktes von der Konstitution zu erwarten:



Bei der Untersuchung der Löslichkeitsverhältnisse dieser in der oben beschriebenen Weise dargestellten Substanzen habe ich nun, wie bei den einzelnen Körpern angegeben ist, gefunden, daß das Jodmethylat in Aceton unlöslich, die beiden basisch-jodwasserstoffsauren Salze jedoch schon bei gewöhnlicher Temperatur leicht löslich sind. Ich schüttelte deshalb das bei der Methylierung entstandene Gesamtprodukt, nachdem ich es getrocknet und fein pulverisiert hatte, in der Schüttelmaschine wiederholt mit Aceton. Dem hierbei nicht in Lösung gegangenen beträchtlichen Rückstand krystallisierte ich aus Methylalkohol um und erhielt so einen Körper,

den ich an den eigentümlichen prismatischen Krystallen sofort als das Jodmethylat des Methylisonitrosocinchotoxins erkannte. Schmelzpunkt und Analyse bestätigten dies:

0,0951 g Substanz lieferten 8,3 ccm Sticktoff bei 725 mm und 29°
0,3894 g Substanz lieferten 0,1890 g Silberjodid

Berechnet für C_{21} H_{26} N_3 O_2 J:	Gefunden:
N = 8,77%	9,06%
J = 26,51%	26,22%

Das Jodmethylat krystallisierte unter nicht näher festgestellten Bedingungen bisweilen auch in lockeren, aus Nadeln bestehenden Warzen, welche bei wiederholtem Umkrystallisieren zuweilen wieder in die prismatische Form übergingen. Der Schmelzpunkt dieser Form war vom Schmelzpunkt der andern nicht verschieden.

Die beim Ausziehen des Rohmethylierungsproduktes mit Aceton erhaltene Lösung muß nach den vorausgegangenen Betrachtungen das basisch-jodwasserstoffsaure Salz des Isonitrosocinchotoxins und des Isonitrosomethylcinchotoxins enthalten.

Da die Löslichkeitsverhältnisse so ziemlich gleich sind, so erschien eine Trennung derselben durch Anwendung von Lösungsmitteln wenig aussichtsvoll. Dasselbe gilt auch für die freien Basen.

Dagegen war zu erwarten, daß sich die Trennung mit Hilfe der Nitrosoverbindungen des Isonitrosocinchotoxins würde bewerkstelligen lassen. Die genannte Verbindung ist nämlich in stark verdünnter Essigsäure so gut wie unlöslich. Das Isonitrosomethylcinchotoxin, das nicht nitrosiert werden kann, weil es keinen Imidwasserstoff mehr besitzt, ist dagegen in Essigsäure leicht löslich.

Ich stellte daher zunächst die freien Basen dar, indem ich das Aceton in Vacuum abdestillierte, den Rückstand in verdünnter Natronlauge löste und in die Lösung Kohlensäure einleitete. Die ausgefällten Basen, welche sich als jodfrei erwiesen, löste ich in 1% Essigsäure und zwar in der 4-fachen, theoretisch zum Lösen nötigen Menge und ließ zu dieser Lösung eine Nitritlösung fließen, die etwas mehr Natriumnitrit enthielt, als notwendig gewesen wäre, wenn das vorliegende Produkt nur aus Isonitrosocinchotoxin bestanden hätte.

Nach einiger Zeit trat bei dieser Behandlung ein Niederschlag auf, dessen Abscheidung nach 2 bis 3 Tagen vollendet war. Bei der Untersuchung erwies sich derselbe in der Tat als die erwartete Nitrosoverbindung des Isonitrosocinchotoxins: Der Schmelzpunkt des aus Alkohol umkrystallisierten Produktes entsprach genau dem Schmelzpunkt dieser Verbindung (198°).

Eine Stickstoff-Analyse ergab folgendes Resultat:

0,1984 g Substanz lieferten bei 723 mm und 29° 31,2 ccm Stickstoff

Berechnet für C_{19} H_{20} N_4 O_3:	Gefunden:
N = 15,91 %	16,35 %

In das Filtrat der Nitrosoverbindung des Isonitrosocinchotoxins leitete ich, nachdem ich dasselbe vorher alkalisch gemacht hatte, Kohlensäure ein, um Isonitroso-Methylcinchotoxin auszufällen. Das hierbei sich ausscheidende Produkt krystallisierte ich aus Essigester um. Der Schmelzpunkt lag, wie ich früher für das Isonitroso-Methylcinchonin bestimmt hatte, bei 161° bis 162°. Ebenso bestätigten die Krystallform und eine Stickstoffbestimmung, daß das Produkt wirklich das Isonitroso-Methylcinchotoxin war.

0,1179 g Substanz ergaben bei 721 mm und 25° 14,4 ccm Stickstoff

Berechnet für C_{20} H_{23} N_3 O_2:	Gefunden:
N = 12,46 %	12,9 %

Zur weiteren Identifizierung wurde aus der Base in eben derselben Weise, wie oben beschrieben, noch das basisch-jodwasserstoffsaure Salz dargestellt. Dasselbe zeigte im Aussehen, Verhalten und Schmelzpunkt von jenem auf anderem Wege gewonnenen basisch-jodwasserstoffsauren Salz keinen Unterschied.

Meine Annahme hat sich demnach als bestätigt erwiesen. Ein abnorm reagierendes jodwasserstoffsaures Salz, wie Brunner behauptet, ist nicht vorhanden.

Der Grund zu der irrigen Anschauung Brunners ist hauptsächlich darin zu suchen, daß derselbe die aus Methylalkohol erhaltene Substanz vom Schmelzpunkt 228° — 235°, die er in Folge mangelhafter Analysen für das eigentliche Anlagerungsprodukt gehalten hat, ohne weitere Untersuchung mit dem **gesamten** bei der Anlagerung von Jodmethyl erhaltenen Reaktionsprodukt für identisch hielt und bei seinem Versuch, aus dem angeblich

abnormen Anlagerungsprodukt Jodwasserstoff mittels Natriumäthylat herauszunehmen, das **Rohprodukt** verwandte. Daß er bei diesem Versuch trotz der Anwesenheit eines gegen Natriumäthylat resistenten Jodmethylates, zu einem jodfreien Produkt gelangte, ist darin begründet, daß beim Eingießen der mit überschüssigem Natriumäthylat behandelten, alkoholischen Lösung des Reaktionsproduktes in viel Wasser und darauffolgendem Einleiten von Kohlensäure das Jodmethylat in Lösung bleibt und nur das Isonitrosocinchotoxin und das Isonitroso-Methylcinchotoxin ausfallen. Bei der Methylierung mußte er natürlich aus diesem Basengemisch hauptsächlich Jodmethylat erhalten, und so gelangte er zu dem Schluß, daß durch die Behandlung mit Natriumäthylat sein abnormales Anlagerungsprodukt unter Abspaltung von Jodwasserstoff in Isonitrosomethylcinchotoxin übergeführt worden sei.

II.

Methylierung des Isonitrosochinotoxins.

Nach den beim Isonitrosocinchotoxin gemachten Erfahrungen sind bei der Methylierung des Isonitrosochinotoxins nebeneinander zu erwarten: Das Monojodhydrat des Methylisonitrosochinotoxins, das Jodmethylat des Methylisonitrosochinotoxins, und, falls nur 1 Mol. Jodmethyl pro Molecül des Isonitrosochinotoxins zur Anwendung kommt, eine dem Jodmethylat des Methylisonitrosochinotoxins äquivalente Menge Monojodhydrat des Isonitrosochinotoxins. Wie im Falle des Isonitrosocinchotoxins habe ich daher, bevor ich den Methylierungsproceß selbst durchführte, die zu erwartenden Substanzen für sich auf besonderem Wege dargestellt, um ihre Eigenschaften kennen zu lernen. Gleichzeitig nehme ich hierbei Gelegenheit, nochmals auf die Darstellung und die Eigenschaften des Isonitrosochinotoxins und des Isonitrosomethylchinotoxins einzugehen.

Darstellung von Isonitrosochinotoxin.

Diese geschah im Wesentlichen in der beim Cinchonin angewandten Weise und wurde nur insoweit abgeändert, als dies die Löslichkeitsverhältnisse erforderten.

Chinin wurde demnach in der nötigen Menge mäßig verdünnter Schwefelsäure gelöst, die Lösung unter Hindurchsaugen von Luft auf dem Wasserbade bis zur Syrupkonsistenz eingedampft und der Rückstand unter allmählicher Steigerung der Temperatur bis auf ca. 150° erhitzt. Die Schmelze wurde mit Wasser aufgenommen und das Chinotoxin mit überschüssiger starker Natronlauge gefällt. Durch Ausäthern, Trocknen der ätherischen Lösung und Abdestillieren des Aethers erhielt ich das Chinotoxin als ein dunkelbraunes Oel, das im Gegensatz zum Cinchotoxin nicht zum Krystallisieren zu bringen war.

Die Einführung der Isonitrosogruppe mittelst Natriumäthylat und Amylnitrit verlief unter ganz denselben Erscheinungen, wie beim Cinchotoxin. Bei dem Versuch, unter den dort eingehaltenen Bedingungen (vergl. S. 10) das basisch-salzsaure Salz des Isonit-

rosochinotoxins zur Abscheidung zu bringen, zeigte sich aber, daß dasselbe zu leicht löslich ist, um aus der resultierenden, verdünnten, alkoholischen Lösung in größerer Menge erhalten werden zu können. Desgleichen konnte wegen zu großer Löslichkeit auch das Isonitrosochinotoxin selbst aus dieser Lösung nicht abgeschieden werden. Unter diesen Umständen verfuhr ich derart, daß ich behufs Abscheidung des freien Isonitrosochinotoxins mit überschüssigem Alkali versetzte und sodann die mit Kohlendioxyd gesättigte Lösung des basisch-salzsauren Salzes erschöpfend mit basenfreiem Amylalkohol ausschüttelte, letzterem das aufgenommene Isonitrosochinotoxin durch wiederholtes längeres Schütteln mit abgewogenen, möglichst gering bemessenen Mengen von 20% Salzsäure entzog und hierauf durch Zusatz von der nötigen Menge einer Lösung von essigsaurem Natrium, das nun mehr in reichlicher Menge ausfallende basisch-salzsaure Salz des Isonitrosochinotoxins zur Abscheidung brachte.

Im Gegensatz zu dem entsprechenden Salz des Isonitrosocinchotoxins wurde das basisch-salzsaure Salz des Isonitrosochinotoxins unter diesen Bedingungen nicht direkt in krystallisierter Form, sondern als ein dunkelbraunes Oel erhalten. Schon nach kurzer Zeit begann dasselbe aber zu krystallisieren und verwandelte sich allmählich seiner ganzen Masse nach in einen aus concentrisch gebauten Warzen bestehenden Krystallkuchen. Zur Reinigung wurde dasselbe nochmals in der nötigen Menge Salzsäure gelöst und mittels Natriumacetat zur Abscheidung gebracht. Durch Umkrystallisieren aus heißem Alkohol läßt es sich in Krystallwärzchen erhalten, die nach vorherigem Sintern bei 244° schmelzen. Das Schmelzen erfolgt unter Zersetzung und Braunfärbung.

Um aus dem Salz die freie Base zu erhalten, zersetzte ich dasselbe zunächst, wie das basisch-salzsaure Isonitrosocinchotoxin mittels Natriumäthylat in absolut alkoholischer Lösung. Da jedoch die Base unter diesen Umständen wegen ihrer großen Löslichkeit in Alkohol fast vollständig gelöst bleibt und durch Verdunsten des Alkohols nur in syrupöser Form erhalten wird, brachte ich sie in der Folge durch Einleiten von Kohlensäure in eine concentrierte Auflösung des salzsauren Salzes in Natronlauge zur Abscheidung. Sie fällt unter diesen Umständen als ein grauweißes, amorphes Pulver aus.

Das Isonitroso-Chinotoxin wurde von Fussenegger krystallisiert erhalten, indem er dasselbe im gleichen Gewicht absoluten Alkohols löste und hierzu die 5-fache Menge Benzol fügte. Einfacher und besser läßt sich jedoch die Krystallisation des Isonitroso-Chinotoxins aus Benzol allein bewerkstelligen. Man löst zu diesem Zweck das Isonitroso-Chinotoxin in der Wärme in einer ausreichenden Menge dieses Mittels, filtriert und läßt die Lösung erkalten. Nach längerem Stehen beginnt dann das Isonitroso-Chinotoxin auszukrystallisieren und läßt sich durch langsames Verdunsten des Lösungsmittels in einem hohen Gefäß in reichlicher Menge erhalten. Den Schmelzpunkt fand ich bei vorsichtigem Erhitzen in naher Uebereinstimmung mit Fussenegger zu 166°—167° [1]). Bei der Analyse wurden folgende Zahlen erhalten:

0,1564 g Substanz lieferten bei 723 mm und 26° 17,9 ccm Stickstoff

0,2048 g Substanz lieferten 0,5080 g Kohlensäure und 0,1252 g Wasser

Berechnet für C_{20} H_{23} N_3 O_3:	Gefunden:
N = 11,89%	12,07%
C = 67,9 %	67,67%
H = 6,5 %	6,84%

Basisch-jodwasserstoffsaures Salz des Isonitroso-Chinotoxins.

Für die Darstellung dieser Substanz ist es nicht notwendig von krystallisiertem Isonitroso-Chinotoxin auszugehen, sondern es genügt die Rohbase, wie man sie aus ihrer alkalischen Lösung durch Fällung mittels Kohlensäure erhält, zu trocknen, sodann in der für die Bildung des zweifach sauren Salzes nötigen Menge von Jodwasserstoffsäure zu lösen und die Lösung mit Natriumacetat in geringem Ueberschuß zu versetzen. Es fällt dann das basisch-jodwasserstoffsaure Salz momentan als dunkelbraunes Oel aus, welches im Verlauf einiger Stunden zu einer bräunlichen, krystallinischen Masse erstarrt.

Das Salz läßt sich leicht aus Methylalkohol umkrystallisieren und wird auf diese Weise in rautenförmigen, bräunlichen Blättchen von ziemlichen Dimensionen erhalten. Bringt man dieselben in

[1]) Fussenegger gibt 168° — 170° an.

den Exsiccator über Schwefelsäure, so zerfallen sie zu einem gelblich grauen Pulver. Das Schmelzen desselben erfolgt dann bei 102° bis 105°, die wieder erstarrte Substanz schmilzt aber erst bei 217°. Eine Jodbestimmung ergab bei Anwendung von 0,0698 g Substanz 0,0339 g Silberjodid

Berechnet für C_{20} H_{24} N_3 O_3 J:	Gefunden:
J = 26,40%	26,24%

Für die Trennung des jodwasserstoffsauren Salzes vom Jodmethylat des Isonitrosomethylchinotoxins ist von Wichtigkeit, daß es analog dem Jodhydrat des Isonitrosocinchotoxins in Aceton leicht löslich ist.

Darstellung von Isonitroso-Methyl-Chinotoxin.

Jodmethylchinin.

Die Darstellung dieses Körpers habe ich genau nach der für das Jodmethylcinchonin angegebenen Methode durchgeführt. Zu bemerken wäre hiebei nur, daß die Anlagerung von Jodmethyl teilweise gleich nach Zugabe desselben in der Kälte stattfindet.

Das erhaltene Jodmethylchinin stellt einen in schönen Blättchen krystallisierenden, etwas gelbstichigen Körper vor, welcher sich aus Wasser sehr gut umkrystallisieren läßt und so in glänzenden Nädelchen erhalten wird. Den Schmelzpunkt fand ich bei 202° bis 203°. Das Schmelzen erfolgt unter Zersetzung und Schwarzfärbung.

Aus dem Jodmethylchinin gewinnt man das

Methylchinotoxin,

indem man das Jodmethylat analog wie beim Cinchonin mehrere Stunden mit Natronlauge im Dampfstrom kocht (vergleiche S. 15)

Das Methylchinotoxin ist ein Oel, das nicht krystallisiert werden konnte. Auch Claus und Mallmann[1]) bemühten sich seinerzeit vergebens ihr Methylchinin zur Krystallisation zu bringen.

Die Nitrosierung mit Amylnitrit und Natriumäthylat geschah in der gewöhnlichen Weise. Zur Anwendung kamen 117 g Methylchinotoxin. Beim Stehen im Eisschrank bildete sich eine Ausscheidung von gelben, starkglitzernden Nädelchen, welche beim Liegen über Schwefelsäure verwitterten und in Wasser leicht

[1]) Claus und Mallmann, Ber. 14, 79 (1881).

löslich waren. Ich hielt diesen Körper, welcher in einer Menge von etwa 10 g erhalten wurde, und sich als natriumhaltig erwies, seiner Bildung nach ursprünglich für die Natriumverbindung des Isonitroso-Methylchinotoxins. Da aber die wässerige Lösung desselben im Gegensatz zu einer alkalischen Lösung des wahren Isonitroso-Methylchinotoxins durch Kohlensäure nicht gefällt wird, sondern verdünnte Mineralsäure oder Essigsäure hierzu erfordert, so ist diese Annahme unzutreffend.

Aus dem Filtrat der eben erwähnten Verbindung, die ich vorläufig nicht näher studiert habe, suchte ich zunächst das basisch-salzsaure Salz der Isonitroso-Base zu gewinnen. Ich goß zu diesem Zweck das Filtrat in die 6-fache Menge Wasser, fügte die zur Bildung des 2-fach salzsauren Salzes nötige Menge Salzsäure zu und versetzte diese Lösung sodann mit etwas mehr als der erforderlichen Menge Natriumacetat. Da aber bis zum nächsten Tage nichts ausgefallen war, machte ich die Lösung wieder alkalisch und leitete Kohlensäure ein.

Auch hierbei fiel jedoch zunächst nichts aus, und erst als die Lösung über Nacht stehen gelassen worden war, hatten sich von der Oberfläche her reichliche Mengen einer aus langen haarfeinen Nädelchen bestehenden Gallerte ausgeschieden, die sich bei näherer Untersuchung als ein salzsaures Salz des Isonitroso-Methylchinotoxins erwies. Die Menge betrug etwa 16 g.

Aus dieser Tatsache mußte ich den Schluß ziehen, daß die zur Zersetzung des salzsauren Salzes angewandte Menge Alkali (vergl. oben) nicht ausgereicht hatte, und ich machte daher das Filtrat nochmals (stark) alkalisch und wiederholte das Einleiten von Kohlensäure. Nunmehr fiel in reichlicher Menge ein grauweißer, amorpher Körper, in dem die gesuchte Base vorlag.

In überschüssiger Kohlensäure ist dieselbe, wie die analogen Verbindungen, etwas löslich. Der Schmelzpunkt der Rohbase liegt bei 90° bis 100°.

Durch Lösen in wenig heißem Benzol und längeres Stehenlassen dieser Lösung gelang es, das Isonitroso-Methyl-Chinotoxin krystallisiert zu erhalten. Es bildet glasglänzende, keilförmige Kryställchen, welche bei 69°—71° unter Aufsteigen der Schmelzflüssigkeit schmolzen und sich als benzolhaltig erwiesen. Beim Liegen über konzentrierter Schwefelsäure und Paraffin im Vacuumexsiccator wird das Benzol nur unvollständig abgegeben, dagegen gelingt es dasselbe vollständig zu entfernen, wenn man

die Base zunächst mit Petroläther und sodann allmählich mit hochsiedendem Ligroin bis zur Temperatur des siedenden Wassers unter wiederholtem Wechseln des Ligroins erhitzt, und das Erhitzen auf diese Temperatur dann noch eine halbe Stunde fortsetzt. Der Schmelzpunkt der so benzolfreigemachten Base wurde zu 156° gefunden. Das Schmelzen erfolgt unter Zersetzung.

Analyse:

0,0870 g Substanz gaben bei 726 mm und 22° 9,4 ccm Stickstoff

0,2056 g Substanz lieferten 0,5154 g Kohlendioxyd und 0,1274 g Wasser

Berechnet für C_{21} H_{25} N_3 O_3:	Gefunden:
N = 11,44%	11,68%
C = 68,67%	68,34%
H = 6,81%	6,94%

Jodwasserstoffsaures Salz des Isonitroso-Methyl-Chinotoxins.

Zur Darstellung dieser Verbindung kann man ebenso wie bei der Darstellung des basisch-jodwasserstoffsauren Isonitroso-chinotoxins direkt von der Rohbase ausgehen. Zu diesem Zwecke löst man diese in soviel Jodwasserstoffsäure, daß eben das 2-fach jodwasserstoffsaure Salz entsteht und versetzt die Lösung mit Natriumacetat in geringem Ueberschuß. Das basischjodwasserstoffsaure Isonitroso-Methylchinotoxin scheidet sich hiebei als Oel ab, das im Verlauf einiger Stunden erstarrt. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man es in Form kleiner, gelber Wärzchen, die unter Zersetzung bei 207° schmelzen.

In Aceton ist es, wie das basische jodwasserstoffsaure Salz des Isonitroso-Chinotoxins, leicht löslich.

Die Analyse ergab folgende Zahlen:

0,0838 g Substanz lieferten 0,0396 g Silberjodid

0,1223 g Substanz lieferten bei 724 mm und 27° 10,4 ccm Stickstoff

0,2026 g Substanz lieferten 0,3777 g Kohlensäure und 0,1065 g Wasser

Berechnet für C_{21} H_{26} N_3 O_3 J:	Gefunden:
J = 25,60%	25,53%
N = 8,44%	8,93%
C = 50,90%	50,83%
H = 5,25%	5,83%

Jodmethylat des Isonitroso-Methyl-Chinotoxins.

Diese Verbindung wurde dargestellt, indem ich Isonitroso-Methylchinotoxin in der nötigen Menge Chloroform löste und etwas mehr als die berechnete Quantität Jodmethyl zugab. Die Reaktion ging sehr rasch und unter Erwärmen vor sich. Wie bei der entsprechenden Verbindung aus Cinchotoxin schied sich zunächst ein Oel ab, das nach kurzer Zeit erstarrte.

Das rohe Jodmethylat wird auf diese Weise in quantitativer Ausbeute als ein infolge von Verunreinigungen rotbraunes Pulver erhalten, welches sich aus Alkohol gut umkrystallisieren läßt. Man erhält es wechselnd in zwei Formen und zwar bisweilen in seidenglänzenden, gewöhnlich noch etwas gefärbten, feinen zu Büscheln vereinigten Nadeln, in anderen Fällen statt dessen in Form kleiner Wärzchen. Sehr interessant ist hiebei, daß die erstere Form ohne weiteres beim Stehenlassen in die zweite Form übergeht, während das Umgekehrte nicht beobachtet wurde. Der Schmelzpunkt beider Formen ist derselbe. Das Schmelzen erfolgte bei 163° unter Zersetzung.

In Aceton ist das Jodmethylat unlöslich, sodaß sich also auch hier diese Eigenschaft vorzüglich zur Trennung von den jodwasserstoffsauren Salzen des Isonitroso-Chinotoxins und Isonitroso-Methylchinotoxins, die bei der Methylierung der erstgenannten Base daneben entstehen, verwerten läßt.

Analyse:

0,1595 g Substanz lieferten 0,0732 g Silberjodid
0,1580 g Substanz lieferten bei 719 mm und 27° 12,8 ccm Stickstoff
0,1062 g Substanz lieferten 0,2016 g Kohlensäure und 0,0580 g Wasser.

Berechnet für C_{22} H_{28} N_3 O_3 J:	Gefunden:
J = 24,95%	24,79%
N = 8,25%	8,42%
C = 51,86%	51,77%
H = 5,50%	6,11%

Anlagerung von Jodmethyl an Isonitroso-Chinotoxin.

Diese Reaktion nahm ich analog der Methylierung des Isonitrosocinchotoxins (vergl. Seite 11) in der Weise vor, daß ich Isonitrosochinotoxin in Chloroform löste[1]) und die Lösung mit der äquimolekularen Menge Jodmethyl versetzte.

Nach ungefähr $^3/_4$stündigem Stehen begann die Abscheidung eines Oeles, das sich rasch vermehrte und nach etwa 3-stündigem Stehen Anfänge einer Krystallisation zeigte. Ueber Nacht war es vollständig erstarrt.

Das abfiltrierte und auf dem Tonteller über Schwefelsäure getrocknete Produkt stellte ein hellbraunes Pulver vor, welches nach den beim Isonitrosocinchotoxin gemachten Erfahrungen, wie schon erwähnt, ein Gemisch von basisch-jodwasserstoffsaurem Isonitrosochinotoxin, basisch - jodwasserstoffsaurem Isonitroso-Methylchinotoxin und dem Jodmethylat der letzteren Base sein mußte.

Die Trennung dieser Substanzen habe ich, da die Lösungsverhältnisse die gleichen sind, wie bei den analogen Substanzen aus Cinchotoxin, in der nämlichen Weise durchgeführt wie dort. Ich schüttelte also das Pulver in der Kälte auf der Schüttelmaschine mehrmals mit Aceton aus und trennte so die in Lösung gehenden jodwasserstoffsauren Salze des Isonitrosochinotoxins und Isonitrosomethylchinotoxins von dem ungelöst bleibenden Jodmethylat des Isonitrosomethylchinotoxins.

Das Letztere krystallisierte ich aus Alkohol um und erhielt es auf diese Weise in Form kleiner Wärzchen, die bei 163° schmelzen. Sein Verhalten gegen Alkalien und Natriumäthylat, gegen welche es sich vollständig resistent erwies, sowie der Schmelzpunkt und die Analyse bestätigten, daß das vorliegende Produkt wirklich das Jodmethylat des Isonitrosomethylchinotoxins war.

Analyse:

0,2463 g Substanz lieferten 0,1130 g Silberjodid

0,0927 g Substanz lieferten bei 719 mm und 28° 7,8 ccm Stickstoff.

---

[1]) Wegen der größeren Schwerlöslichkeit des Isonitrosochinotoxins ist etwa die 10fache Menge Chloroform hierbei anzuwenden.

Berechnet für C_{22} H_{28} N_3 O_3 J:	Gefunden:
J = 24,95%	24,83%
N = 8,25%	8,72%

Aus der acetonischen Lösung, welche die vom Jodmethylat getrennten basisch-jodwasserstoffsauren Salze enthielt, isolierte ich die freien Basen, indem ich das Aceton im Vacuum abdestillierte, den Rückstand mit Natronlauge aufnahm und in die alkalische Lösung Kohlensäure einleitete.

Die ausgefallenen Basen waren jodfrei; ich löste dieselben in 1%iger Essigsäure und ließ in diese Lösung eine Nitritlösung fließen. Die Mengenverhältnisse entsprachen ganz denjenigen, welche ich im gleichen Fall beim Isonitrosocinchotoxin angewandt hatte.

Das gebildete Nitroso-Isonitrosochinotoxin schied sich genau wie das Nitroso-Isonitroso-Cinchotoxin erst nach 2- bis 3-tägigem Stehen vollständig ab.

Beim Umkrystallisieren ging leider die Substanz verloren, weswegen eine Schmelzpunktbestimmung nicht ausgeführt werden konnte.

Das Filtrat der Nitrosoverbindung machte ich alkalisch und leitete Kohlensäure ein. Es wurde dadurch das Isonitroso-Methylchinotoxin als ein hellgraues, amorphes Pulver ausgefällt, welches ich aus Benzol umkrystallisierte, und um es benzolfrei zu erhalten, wie früher (vergl. Seite 29) mit Petroläther und Ligroin behandelte. Der Schmelzpunkt wurde übereinstimmend mit der auf anderem Wege erhaltenen Base zu 156°—157° gefunden. Benzolhaltig schmolz die Base, wie früher, schon bei 69°—71°.

Zur weiteren Identifizierung wurde die Base noch in das Jodmethylat übergeführt, das gleich dem auf anderem Wege gewonnenen Methylat in zwei Formen krystallisierte (vergleiche Seite 30). Der Schmelzpunkt beider Formen lag bei 163°. Es war also auch hier vollständige Uebereinstimmung vorhanden.